

REMARKS

This amendment is submitted in response to the non-final Office Action mailed on March 22, 2005. Claims 65-76 and 78-93 are pending in this application. In the Office Action, Claims 81-82 and 85 are rejected under 35 U.S.C. §112, second paragraph and Claims 65-76 and 78-93 are rejected under 35 U.S.C. §102. In response Claims 81-82 and 85 have been amended. This amendment does not add new matter. In view of the amendments and/or for the response set forth below, Applicants respectfully submit that the rejections should be withdrawn.

Regarding the priority claim, Applicants respectfully disagree with the Patent Office's assertion regarding the lack of priority. The currently pending application properly and sufficiently claims priority under 35 U.S.C. §120 to PCT application EP01/06145 which claims priority under 35 U.S.C. §119(a)-(d) to EP application 00111542.7. Because PCT application EP01/06145 designated the US and is considered a co-pending US patent application, Applicants do not believe that a copy of PCT application EP01/06145 (WO01/91588A1) needs to be submitted. However, for the convenience of the Patent Office, a copy of PCT application EP01/06145 (WO01/91588A1) is submitted with this Amendment (attached hereto as Exhibit A).

In the Office Action, Claim 81-82 and 85 is rejected under 35 U.S.C. §112, second paragraph, as being indefinite for failing to particularly point out and distinctly claim the subject matter which Applicants regard as the invention. In response, Claims 81-82 and 85 have been amended to address the informalities cited by the Patent Office. Based on at least these noted reasons, Applicants believe that Claims 81-82 and 85 fully comply with 35 U.S.C. §112, second paragraph. Accordingly, Applicants respectfully request that the rejection of Claims 81-82 and 85 under 35 U.S.C. §112 be withdrawn.

In the Office Action, Claims 65-76 and 78-93 are rejected under 35 U.S.C. §102(b) as anticipated by U.S. Patent No. 5,643,623 to Schmitz et al. ("*Schmitz*"). Claims 65-71, 73-74 and 83-85 are rejected under 35 U.S.C. §102(b) as anticipated by U.S. Patent No. 6,203,805 to Collins et al. ("*Collins*"). Applicants respectfully disagree with and traverse these rejections for at least the reasons set forth below.

Amended Claim 65 recites, in part, a primary composition for oral use comprising a mixture of (i) at least one lipophilic bioactive compound and (ii) a whey protein in an amount

effective to increase the bioavailability of the lipophilic bioactive compound. In contrast, the cited references fail to disclose or suggest each and every element of the present claims. Specifically, *Collins* is an inapplicable reference because it is directed to a topic composition and not one for oral use as required by the present claims.

Schmitz is directed to a health food product containing a first component in the form of a discrete portion (i.e. core) from a second component provides enhanced in vivo oxidative defense indices and prevents or attenuates exercise-induced in vivo oxidative stress as indicated by cellular and/or tissue modification. The first component includes an antioxidant mixture containing a blend of antioxidants selected from all-trans beta-carotene, a mixture of cis beta-carotenes, all-trans alpha-carotene, a mixture of cis alpha-carotenes, all-trans lycopene, a mixture of cis lycopenes, all-trans gamma-carotene, a mixture of cis gamma-carotenes, zeta-carotene, phytofluene, phytoene, vitamin C, vitamin E and curcumin. Internalization and integration of the above nutrients within a lipid containing core of the food product facilitates absorption of the fat-soluble components in the gastrointestinal tract following consumption, increases shelf-life and minimizes degradation of these labile compounds by minimizing exposure to heat, light and/or oxygen, and prevents disadvantageous yellow/orange coloration of the outer material of the food product.

The Patent Office alleges that *Schmitz* teaches food product compositions comprising 20-40% whey, 0.1-1% carotenoids and 1.5-3.5% vitamin E and C in Example 6. Example 6 of *Schmitz* discloses a first component containing 10-20% of whey protein that is used as carrier in the lipid-containing core and 0.1-1% carotenoid blend. The second component contains only carrier compounds and no lipophilic bioactive compound ("LBC"), as specified in the description stating "[t]he second component comprises a carbohydrate and/or fat and/or protein, and other nutritive and non-nutritive compounds." See, *Schmitz*, column 2, line 66 to column 3, line 1. Consequently, the *Schmitz* composition is in an encapsulated form and therefore heterogeneous.

In addition to teaching the inclusion of an antioxidant mixture in a food product only in an encapsulated/discrete form, *Schmitz* fails to disclose or suggest enhancing bioavailability of the carotenoid blend. Rather *Schmitz* only contemplates using whey protein as a carrier. *Schmitz* specifies that the antioxidants are preferably localized in a lipid-based carrier within the food

product to promote absorption and digestion of the carotenoid blend and curcumin. See, *Schmitz*, column 3, lines 19-22. *Schmitz* only cites whey protein as an example of different kinds of proteins that can be used as a carrier while its important function related to bioavailability is not recognized or appreciated.

Applicants respectfully submit that the “activity” (i.e. biological antioxidant “activity” of *Schmitz*) and “bioavailability” (e.g. increase the “bioavailability” of the LBC of the present claims) are two different concepts. For example, a bioactive molecule such as lycopene is not bioavailable in its natural form and this is not assimilated by an organism. It only becomes bioavailable under certain forms, in particular, in the form of a dispersion in a matrix of whey protein as in the present invention (see Table attached hereto as Exhibit B).

In contrast to *Schmitz*, the composition of the present claims is directed to a homogenous mixture of LBC within whey protein in an amount effective to increase bioavailability of the LBC. For example, rather than being in a discrete form as in *Schmitz*, the LBC of the present claims is distributed uniformly through the protein component thereby providing the unexpected and important benefits of increased bioavailability of the LBC. In fact, the Patent Office has failed provide any support in *Schmitz* for this novel element. Applicants respectfully submit that one skilled in the art would find that *Schmitz* entirely urges use of a lipid-containing core and does not teach that the lipid core may be replaced by whey protein as a matrix. The product having a core as disclosed by *Schmitz* is a distinct from the product of the present claims as taught by Finch et al. (see “*Finch*” attached hereto as Exhibit C).

In fact, the present claims are focused on distribution of the lipophilic compound in a matrix of whey protein and not as a core in an encapsulated product. This is due to the fact that the emulsifiers naturally present in tomato oleoresin, for example, or other added emulsifiers, replace the proteins in the interface, which precludes an encapsulation process. *Annex 1A* and *1B* (see “*Annex 1*” attached hereto as Exhibit D) and *Annex 2* (see “*Annex 2*” attached hereto as Exhibit E) show this difference. *Annex 1B* represents a microencapsulation in which the proteins are at the interface and created in a capsule. *Annex 1A* represents the primary composition of the present claims. *Annex 2* represents the primary composition of the present claims in a powder form.

In sum, the cited references fail to provide or recognize a solution to the present technical problem of enhancing the bioavailability of the LBCs as Applicants' invention has done. For example, *Schmitz* only teaches ways to protect compounds from oxidation via encapsulation or containing within a lipid core and not increase the bioavailability of the LBC by dispersion of the LBC in a matrix of whey proteins as required by the present claims.

Accordingly, Applicants respectfully request that the rejection of Claims 65-76 and 78-93 under 35 U.S.C. §102 be withdrawn.

For the foregoing reasons, Applicants respectfully request reconsideration of the above-identified patent application and earnestly solicit an early allowance of same.

Respectfully submitted,

BELL, BOYD & LLOYD LLC

BY

Robert M. Barrett
Reg. No. 30,142
P.O. Box 1135
Chicago, Illinois 60690-1135
Phone: (312) 807-4204

Dated: June 13, 2005

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
6 décembre 2001 (06.12.2001)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 01/91588 A1

(51) Classification internationale des brevets⁷ : A23L 1/30,
1/275, 1/305, A61K 7/48

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/EP01/06145

(22) Date de dépôt international : 29 mai 2001 (29.05.2001)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
00111542.7 30 mai 2000 (30.05.2000) EP

(71) Déposant (*pour tous les États désignés sauf US*) : SO-
CIE TE DES PRODUITS NESTLE S.A. [CH/CH]; Case
Postale 353, CH-1800 Vevey (CH).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (*pour US seulement*) : BORT-
LIK, Karlheinz [DE/CH]; Eden-Roc 11, CH-1073
Savigny (CH). SAUCY, Françoise [CH/CH]; 6, route
de Châtel-St-Denis, CH-1807 Blonay (CH). DURUZ,
Eliane [CH/CH]; Tuileries 9, CH-1066 Epalinges
(CH). RICHELLE, Myriam [BE/CH]; 4, Eden-Roc,

Claies-aux-Moines, CH-1073 Savigny (CH). LAM-
BELET, Pierre [CH/CH]; Chemin de la Tour Ronde, 7,
CH-1806 Saint-Légier (CH). BAUR, Markus [DE/CH];
Route Petite Corniche, 3, CH-1603 Aran (CH). PFEIFER,
Andrea, M., A. [DE/CH]; Route de Fenil, 16A, CH-1806
St-Légier (CH).

(74) Mandataire : THOMAS, Alain; Avenue Nestlé, 55,
CH-1800 Vevey (CH).

(81) États désignés (*national*) : AU, BG, BR, CA, CN, CZ, HU,
IL, IN, IS, JP, KR, LT, LV, MK, MX, NO, PL, RU, SG, SI,
SK, US, VN, ZA.

(84) États désignés (*régional*) : brevet européen (AT, BE, CH,
CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT,
SE, TR).

Publiée :

- avec rapport de recherche internationale
- avant l'expiration du délai prévu pour la modification des
revendications, sera republiée si des modifications sont
reçues

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrégia-
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de
la Gazette du PCT.

WO 01/91588 A1

(54) Title: PRIMARY COMPOSITION CONTAINING A LIPOPHILIC BIOACTIVE COMPOUND

(54) Titre : COMPOSITION PRIMAIRE CONTENANT UN COMPOSE BIOACTIF LIPOPHILE

(57) Abstract: The invention concerns a primary composition comprising a lipophilic bioactive compound and a whey protein. The invention further concerns an oral composition containing the primary composition in a food product, a food supplement, in a cosmetic preparation or in a pharmaceutical preparation.

(57) Abrégé : La présente invention concerne une composition primaire comprenant un composé bioactif lipophile et une protéine de petit lait. L'invention concerne en outre une composition orale contenant la composition primaire dans un produit alimentaire, dans un complément alimentaire, dans une préparation cosmétique ou dans une préparation pharmaceutique.

Composition primaire contenant un composé bioactif lipophile.

La présente invention concerne une composition primaire
5 comprenant un composé bioactif lipophile, ainsi qu'une composition orale contenant ladite composition primaire et son procédé de préparation.

On connaît déjà des compositions disponibles sur le marché
10 contenant un composé bioactif lipophile, à savoir du lycopène. Le lycopène est un produit naturel, qui est connu pour avoir de multiples fonctionnalités, notamment celle d'antioxydant. Le lycopène est présent dans différents produits naturels, notamment la tomate, le melon, la goyave
15 et le pamplemousse. La composition généralement disponible sur le marché et contenant du lycopène est une oléorésine. Le problème avec cette oléorésine est qu'on a constaté que le lycopène qu'elle contenait n'était pas suffisamment biodisponible. Le but de la présente invention est de
20 disposer d'un produit contenant du lycopène et ayant une meilleure biodisponibilité que les produits sur le marché à l'heure actuelle.

Le brevet EP 278284 concerne une composition pulvérulente
25 contenant un caroténoïde de synthèse. Le problème avec cette composition est qu'elle n'est pas utilisable dans le domaine alimentaire et d'autre part elle est envisagée dans un but de coloration.

30 La présente invention concerne une composition primaire comprenant un composé bioactif lipophile et une protéine de petit lait. Par composé bioactif, on entend un composé ayant un effet bénéfique sur le métabolisme humain ou animal. Le but de la présente invention est de mettre à
35 disposition du consommateur une composition obtenue à partir de produits naturels. Comme il sera mentionné ci-

dessous, on vise aussi selon l'invention une protection du composé bioactif lipophile.

Le composé bioactif lipophile est obtenu, extrait, enrichi
5 ou purifié à partir de plante, de microorganisme, de levure ou d'un produit d'origine animale. Par obtenu, on entend que le produit bioactif est directement disponible dans le commerce. Par extrait, on entend qu'on a extrait le principe bioactif. Par enrichi, on entend qu'on a séparé le
10 plus possible les composés non bioactifs. Par purifié, on entend qu'on récupère uniquement le composé bioactif.

Dans le cas d'un composé bioactif provenant d'une plante, celle-ci est choisie dans le groupe constitué par la tomate
15 (tomate entière, extrait de tomate, chair de tomate, purée de tomate, pelures de tomate avec ou sans les pépins), le soja, le thé vert, les grains de café vert, les épices (gingembre et autres épices), les grains de raisin, le cacao et les céréales. Le microorganisme peut être tout
20 type de bactérie qui produit un composé bioactif lipophile. Par exemple, on peut envisager comme microorganisme un probiotique, notamment une bactérie d'acide lactique. La levure peut être toute levure qui produit un composé bioactif lipophile, par exemple un *Saccharomyces*. Le
25 produit d'origine animale est choisi dans le groupe constitué par un extrait de foie et une fraction de lait. Par fraction de lait, on entend toute partie du lait.

Dans la composition primaire selon l'invention, le composé
30 bioactif lipophile est choisi dans le groupe constitué par les caroténoïdes, les polyphénols, les vitamines lipophiles, les flavonoïdes, les isoflavones, les curcuminoïdes, les céramides, les proanthocyanidines, les terpénoïdes, les stérols, les phytostérols, les stérol-
35 esters, les tocotriénols, le squalène, les rétinoïdes, seuls ou en mélange. Les caroténoïdes sont présent

notamment dans la tomate, la carotte, la pêche jaune, l'abricot et l'orange. Le lycopène est un caroténoïde qui est particulièrement privilégié dans la présente composition. Les polyphénols sont présents notamment dans
5 le thé vert, le café, le cacao, le vin rouge. Les vitamines lipophiles sont présentes notamment dans de nombreux légumes. Les flavonoïdes et les isoflavones sont présents notamment dans le soja, le thé, les oignons, le vin. Les curcuminoïdes sont présents notamment dans le gingembre.
10 Les céramides sont des glycolipides présents notamment dans les dérivés de levure et les dérivés d'origine animale. Les proanthocyanidines sont des flavonoïdes présents notamment dans les grains de raisin. Les terpénoïdes sont présents dans les épices. Les stérols, phytostérols et stérols-
15 esters sont présents notamment dans les huiles végétales, les graines, les noix et les légumes. Les tocotriénols sont présents notamment dans le son de riz, l'orge, le blé, l'huile de palme, le seigle et l'avoine. Le squalène est présent notamment dans le foie des poissons, l'huile
20 d'olive, l'huile de germes de blé, l'huile de son de riz. Finalement les rétinoïdes sont présents notamment dans le foie, le jaune d'oeuf et les produits laitiers.

Dans une forme de réalisation préférée de la composition
25 primaire selon l'invention, le composé bioactif lipophile est obtenu à partir de la tomate, par exemple de la purée de tomate ou un extrait de tomate. La présence de lycopène dans la tomate est un avantage pour la présente invention. Le composé bioactif peut aussi être un extrait de soja. Il
30 est aussi possible d'avoir un mélange d'extrait de tomate et de soja.

La composition selon l'invention peut se présenter sous la forme de poudre, de liquide ou de gel.

Comme déjà mentionné ci-dessus, le but premier de la présente invention est d'avoir une composition contenant un composé bioactif lipophile ayant une meilleure biodisponibilité que le composé seul et le but second est de mettre à disposition du consommateur une composition bien hydrodispersible, si on choisit la forme de poudre, en l'occurrence une poudre dispersible dans l'eau à température ambiante. Un troisième but est de protéger le composé bioactif lipophile par la protéine du petit lait.

Dans la composition selon l'invention, la protéine est la protéine du petit-lait, par exemple de l'isolat de protéine de petit lait. Par protéine de petit lait, on entend un produit contenant au moins 80 % de protéines de petit lait.

La composition primaire selon l'invention peut en outre contenir de la vitamine E et de la vitamine C. La vitamine E (tocophérol) peut être d'origine exogène ou endogène. La vitamine C est ajoutée dans la composition.

La composition contient en outre des émulsifiants, des stabilisants et des additifs. Comme émulsifiants, on utilise les émulsifiants compatibles dans le domaine alimentaire, comme les phospholipides, par exemple la lécithine, le polyoxyéthylène sorbitane mono- ou tristéarate, monolaurate, monopalmitate, mono- ou trioleate, un mono- ou diglycéride. Comme stabilisant, on utilise tout type de stabilisant connu dans l'alimentation, dans la cosmétique ou la pharmacie. Comme additifs, on utilise les arômes, les colorants, et tout autre additif connu dans l'alimentation, la cosmétique ou la pharmacie. Ces émulsifiants, stabilisants et additifs sont ajoutés en fonction de l'utilisation finale de ladite composition primaire.

La composition selon l'invention contient jusqu'à 50 % de composé bioactif lipophile et jusqu'à 90 % de protéine de petit lait.

- 5 Dans une forme de réalisation préférée de la composition primaire selon l'invention, celle-ci contient de l'oléorésine de tomate, de l'extrait de soja et de la protéine de petit lait. Par oléorésine de tomate dans la présente description, on entend un extrait lipidique de
10 ladite plante incluant des caroténoïdes, comme le lycopène, des triglycérides, des phospholipides, du tocophérol et d'autres composés plus mineurs. Par extrait de soja, on entend un extrait de soja contenant une forte teneur en isoflavone. On peut aussi envisager d'autres plantes
15 contenant des caroténoïdes, en particulier le melon, la goyave, le pamplemousse, l'abricot, le cynorrhodon, la carotte, la pêche et l'orange.

- La présente invention concerne en outre une composition
20 orale comprenant la composition primaire décrite ci-dessus dans un produit alimentaire, dans un complément alimentaire, dans une préparation cosmétique ou dans une préparation pharmaceutique.

- 25 Cette composition ingérable par voie orale permet d'augmenter la biodisponibilité du composé bioactif lipophile dans le corps et retarder le vieillissement de la peau. Comme produit alimentaire complémenté par la composition primaire ci-dessus on peut citer les yogurts,
30 les boissons liquides, le chocolat, les crèmes glacées, les céréales, les poudres de chocolat, le café, les produits culinaires comme la mayonnaise, la purée de tomate ou les sauces à salade, les produits de nutrition infantile, les produits de nutrition entérale ou les aliments pour animaux
35 familiers. Dans ce cas, la poudre est dissoute dans les aliments ou boissons mentionnés ci-dessus de manière à

avoir une prise journalière comprise entre 0.001 et 50 mg de composé bioactif lipophile, par exemple comme le lycopène. De préférence, on envisage une prise journalière de l'ordre de 5 à 20 mg par jour.

5

On peut également prévoir selon l'invention un complément alimentaire sous forme de dragées, de pilules, de gélules, de sirop, de gel, de crème ou de tablettes dosées de 0,001 à 100 % de ladite composition primaire, qu'on peut alors
10 prendre directement avec de l'eau ou par tout autre moyen connu. Ce complément comprend en outre un édulcorant, un stabilisant, un additif, un arôme et un colorant.

La composition orale peut également être une préparation
15 cosmétique contenant la composition primaire et un composé actif pour la peau connu par l'homme du métier.

La composition orale peut également être une préparation pharmaceutique contenant la composition primaire et un
20 composé pharmaceutique, par exemple en application topique ou ingérable par voie orale.

L'invention concerne également une composition cosmétique contenant la composition primaire décrite ci-dessus. Dans
25 ce cas, la teneur en composition primaire est comprise entre 10^{-10} et 10 %. De préférence, la composition cosmétique contient entre 10^{-8} et 5 % de composé bioactif lipophile.

30 Cette composition utilisable par la voie topique contient en outre une graisse ou une huile utilisable en cosmétique, par exemple celles mentionné dans l'ouvrage CTFA, Cosmetic Ingredients Handbook, Washington. On peut également ajouter d'autres ingrédients cosmétiquement actifs. La composition
35 contient en outre un agent structurant et un émulsifiant.

On peut également ajouter à la composition d'autres excipients, colorants, parfums ou opacifiants.

5 La présente invention concerne en outre l'utilisation de la composition orale ou de la composition cosmétique décrite ci-dessus pour protéger les tissus de la peau contre le vieillissement, en particulier pour inhiber la dégradation de la peau et/ou des muqueuses par l'inhibition des collagénases et l'augmentation de la synthèse du collagène.

10

La présente invention concerne en outre le procédé de préparation de la composition primaire décrite ci-dessus, dans lequel la protéine de petit lait est mélangée avec le composé bioactif lipophile.

15

Dans une première forme de réalisation du procédé selon l'invention,

- on dissout la protéine de petit lait dans de l'eau,
- on dissout le composé bioactif lipophile dans un solvant,
- 20 - on mélange les deux solutions ,
- on évapore le solvant et
- on obtient une dispersion .

25 Dans une première variante du procédé selon l'invention, on obtient une dispersion. Dans une seconde variante, on traite thermiquement la dispersion pour obtenir un gel. Et dans une troisième variante, on fait un séchage de la dispersion par pulvérisation ou par lyophilisation pour obtenir une poudre. La composition selon l'invention peut
30 être directement utilisable telle quelle ou en mélange , comme il sera explicité ci-dessous.

On dissout la protéine de petit lait dans l'eau à une température voisine ou légèrement supérieure à la
35 température ambiante. On utilise une oléorésine qui contient entre 1 et 40 % de lycopène. Les quantités sont

données en poids/poids. Quand on dissout l'oléorésine dans le solvant, on travaille avec un rapport de ladite oléorésine sur le solvant de l'ordre de 1:1 à 1:900 en poids.

5

Le solvant est tout type de solvant compatible avec l'alimentation, la cosmétique ou la pharmacie. Le solvant est de préférence l'acétone, l'éthanol ou l'isopropanol.

Lorsqu'on mélange la phase aqueuse avec le solvant, on choisit un rapport solvant/eau en volume de l'ordre de 60/40.

Après le mélange des deux phases, on laisse reposer le mélange pendant 30 à 60 min à une température un peu plus élevée que la température ambiante, par exemple de l'ordre de 30 °C et on commence par chasser le solvant sous un vide modéré. Par vide modéré, on entend un vide compris entre 200 et 300 mbar. Si on veut une poudre, on élimine l'eau soit sous vide, soit par pulvérisation, soit par lyophilisation. Par vide, on entend un vide compris entre 40 et 50 mbar. Si on veut un gel, on chauffe l'émulsion ou on opère selon toute autre technique connue de l'homme de métier pour faire ledit gel.

25 Dans une seconde forme de réalisation du procédé selon l'invention,

- on mélange le composé bioactif lipophile avec un solvant,
- on mélange la composition obtenue avec la poudre de protéine de petit lait et
- 30 - on évapore le solvant pour obtenir une composition en poudre.

Le solvant utilisé est le même que celui mentionné ci-dessus.

35

Dans une troisième forme de réalisation, on mélange le composé bioactif lipophile, soit sous forme d'oléorésine, soit sous forme de poudre, soit sous toute autre forme sèche (par exemple l'oléorésine est absorbée sur un support), directement avec la poudre de petit lait (contenant éventuellement un extrait de soja) pour obtenir la composition primaire selon l'invention.

La suite de la description est faite maintenant en référence aux exemples.

Exemple 1 : préparation de la composition sous forme de poudre

On dissout 13,3 kg d'isolat de protéines de petit-lait dans 330 L d'eau déminéralisée et on agite le mélange pendant 6 heures à 25-30 °C. Séparément, on mélange 550 g d'oléorésine de la Société Lycored contenant 6 % de lycopène dans 438 L d'acétone et on agite le mélange. On mélange ensuite les 2 solutions pendant 60 min à 30 °C. Le mélange final est chauffé modérément et on chasse partiellement l'eau à une pression modérée. Finalement, on chasse partiellement l'eau à une pression de 40-50 mbar. On obtient une solution aqueuse de 200 kg d'isolat de protéine de petit-lait et d'oléorésine.

Cette solution est ensuite séchée par pulvérisation.

A partir de cette poudre, des essais ont été effectués avec des personnes auxquelles on a donné journalièrement cette poudre contenant 25 mg de lycopène et d'autres caroténoïdes contenues dans l'oléorésine et 12,5 g de protéines de petit lait : la prise a été faite par dissolution de la poudre dans du jus de pomme. Par rapport à la référence, qui était la purée de tomate contenant la même quantité de lycopène, on a constaté une biodisponibilité du lycopène à partir de

la poudre selon l'invention égale à celle à partir de la purée de tomate : cette étude a été effectuée sur une durée de 8 semaines. Il faut rappeler que la purée de tomate est considérée pour l'homme de métier comme le produit ayant la
5 meilleure biodisponibilité du lycopène. Cette mise en évidence a été faite par un dosage du lycopène dans le plasma du sang.

Exemple 2 : Préparation de dragées

10

On fait une dispersion de 550 g d'oléorésine de l'exemple 1 avec un émulsifiant dans de l'éthanol. On mélange cette dispersion avec 1100 g de protéine de petit lait et 1100 g d'extrait de soja (contenant 40 % d'isoflavone). On chasse
15 le solvant pour obtenir une poudre.

La poudre ainsi obtenue est mélangée avec de l'acide ascorbique, ainsi que d'autres additifs, tels que un ou des édulcorants, des épaississants ainsi que des additifs
20 alimentaires permettant la préparation sous forme de dragées. On dragéifie ensuite le mélange obtenu.

On prépare ainsi des dragées de l'ordre de 700 mg contenant 33 mg de lycopène, 70 mg d'extrait de soja, 70 mg de
25 protéine de petit lait, 40 mg d'acide ascorbique, le reste étant des édulcorants, des épaississants et des additifs alimentaires pour arriver à 700 mg.

Exemple 3 : Composition cosmétique

30

On prépare un lait pour le visage contenant 7 % d'huile de vaseline, 2 % de poudre selon l'exemple 1, 3 % de monostéarate de glycéryle, stéarate de polyéthylène-glycol, 0,4 % de polymère carboxyvinyle, 0,7 % d'alcool
35 stéarylique, 3 % de protéines de soja, 0,4 % de NaOH, un conservateur et le complément à 100 est de l'eau.

Exemple 4 : Composition cosmétique

5 On prépare un gel pour le visage contenant 10 % de
glycérine, 2 % de poudre selon l'exemple 1, 1 % de
cocoamphodiacétate de disodium, un conservateur et le
complément à 100 est de l'eau.

Exemple 5 : Etude de la stabilité du lycopène

10

Il est connu que la lumière et l'oxygène causent une
dégradation du lycopène. On a effectué une analyse en phase
aqueuse de la stabilité du lycopène seul et du lycopène en
association avec la protéine de petit lait selon
15 l'invention. Au bout d'une journée en phase aqueuse pour le
lycopène seul, il ne reste que 40 % de lycopène, alors
qu'avec le petit lait, il en reste pratiquement 90 %. Au
bout de deux jours, avec le petit lait il en reste 60 %,
alors que le lycopène est presque totalement dégradé s'il
20 est seul.

On a donc bien un effet protecteur du lycopène par la
protéine de petit lait.

Revendications.

- 1) Composition primaire comprenant au moins un composé
bioactif lipophile et une protéine de petit lait.
5
- 2) Composition primaire selon la revendication 1,
caractérisée en ce que le composé bioactif lipophile
est obtenu, extrait, enrichi ou purifié à partir de
plante, de microorganisme, de levure ou d'un produit
10 d'origine animale.
- 3) Composition primaire selon l'une des revendications 1 ou
2, caractérisée en ce que la plante est choisie dans le
groupe constitué par la tomate, le soja, le thé vert,
15 les grains de café vert, les épices, les grains de
raisin, le cacao, le gingembre et les céréales.
- 4) Composition primaire selon l'une des revendications 1 ou
2, caractérisée en ce que le microorganisme est tout
20 type de bactérie qui produit un composé bioactif
lipophile.
- 5) Composition selon l'une des revendications 1 ou 2,
caractérisée en ce que la levure est une levure qui
25 produit un composé bioactif lipophile.
- 6) Composition selon l'une des revendications 1 ou 2,
caractérisée en ce que le produit d'origine animale est
choisi dans le groupe constitué par un extrait de foie
30 et une fraction de lait.
- 7) Composition selon l'une des revendications 1 à 6,
caractérisée en ce que le composé bioactif lipophile est
choisi dans le groupe constitué par les caroténoïdes,
35 les polyphénols, les vitamines lipophiles, les
flavonoïdes, les isoflavones, les curcuminoïdes, les

céramides, les proanthocyanidines, les terpénoïdes, les stérols, les phytostérols, les stérol-esters, les tocotriénols, le squalène, les rétinoïdes, seul ou en mélange.

5

- 8) Composition primaire selon l'une des revendications 1 à 7, caractérisée en ce que le composé bioactif lipophile est un extrait de tomate, un extrait de soja ou un mélange d'extrait de tomate et de soja.

10

- 9) Composition selon l'une des revendications 1 à 8, caractérisée en ce qu'elle est sous forme de poudre, de gel ou de liquide.

15

- 10) Composition selon l'une des revendications 1 à 9, caractérisée en ce qu'elle contient en outre de la vitamine C et/ou du tocophérol.

20

- 11) Composition selon l'une des revendications 1 à 10, caractérisée en ce qu'elle contient en outre des émulsifiants, des stabilisants et des additifs.

25

- 12) Composition selon l'une des revendications 1 à 11, caractérisée en ce qu'elle contient jusqu'à 50 % de composé bioactif lipophile et jusqu'à 90 % de protéine de petit lait.

30

- 13) Composition selon la revendication 12, caractérisée en ce qu'elle comprend de l'oléorésine de tomate, de l'extrait de soja et de la protéine de petit lait.

35

- 14) Composition orale comprenant la composition primaire selon l'une des revendications 1 à 13 dans un produit alimentaire, dans un complément alimentaire, dans une préparation cosmétique ou dans une préparation pharmaceutique.

- 15) Composition orale selon la revendication 14,
caractérisée en ce que le produit alimentaire est choisi
dans le groupe constitué par un yoghurt, une boisson
5 liquide, un chocolat, une crème glacée, des céréales, de
la poudre de chocolat, du café, l'alimentation animale.
- 16) Composition orale selon la revendication 14,
caractérisée en ce que le complément alimentaire
10 comprend en outre un édulcorant, un stabilisant, un
arôme et un colorant et se présente sous forme de
dragées, pillules, gélules, sirop, gel ou crème.
- 17) Composition orale selon la revendication 14,
15 caractérisée en ce que la préparation cosmétique
comprend en outre un composé actif pour la peau.
- 18) Composition orale selon l'une des revendications 14 à
17, caractérisée en ce que la teneur de la composition
20 primaire est comprise entre 0,001 et 100 %.
- 19) Composition orale selon la revendication 18,
caractérisée en ce que la teneur de la composition
primaire est comprise entre 10 et 50 %.
25
- 20) Composition cosmétique comprenant la composition
primaire selon l'une des revendications 1 à 13.
- 21) Composition cosmétique selon la revendication 20,
30 caractérisée en ce que la teneur en composition primaire
est comprise entre 10^{-10} % et 10 %.
- 22) Utilisation de la composition orale ou de la composition
cosmétique selon l'une des revendications 14 à 21 pour
35 protéger les tissus de la peau contre le vieillissement.

23) Procédé pour la préparation d'une composition primaire selon l'une des revendications 1 à 13, caractérisé en ce que la protéine de petit lait est mélangée avec le composé bioactif lipophile.

5

24) Procédé selon la revendication 23, dans lequel

- on dissout la protéine de petit lait dans de l'eau,
- on dissout le composé bioactif lipophile dans un solvant,
- on mélange les deux solutions,
- 10 - on évapore le solvant et
- on obtient une dispersion.

25) Procédé selon la revendication 23, dans lequel

- on mélange le composé bioactif lipophile avec un solvant,
- 15 - on mélange la composition obtenue avec la poudre de protéine de petit lait et
- on évapore le solvant pour obtenir une composition en poudre.

- 20 26) Procédé selon l'une des revendications 24 ou 25, caractérisé en ce que le solvant est choisi parmi l'acétone, l'éthanol et l'isopropanol.

25

30

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/EP 01/06145

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A23L1/30 A23L1/275 A23L1/305 A61K7/48		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A23L		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) WPI Data, PAJ, EPO-Internal, FSTA, BIOSIS		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 601 760 A (ROSENBERG) 11 February 1997 (1997-02-11) claims; example 6	1-3,7,9, 11,12, 14-21,23
X	GB 1 521 691 A (BUSH BOAKE ALLEN LIMITED) 16 August 1978 (1978-08-16) page 2, line 15 -page 3, line 80; example 1	1-3,7,9, 11,12, 14-21, 23-25
A	EP 0 986 963 A (BASF AKTIENGESELLSCHAFT) 22 March 2000 (2000-03-22) paragraph '0023! - paragraph '0032! paragraph '0045! - paragraph '0055!; claims; examples	1-26
-/-		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : 'A' document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance 'E' earlier document but published on or after the international filing date 'L' document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) 'O' document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means 'P' document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed 'T' later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention 'X' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone 'Y' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. '&' document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 16 October 2001		Date of mailing of the international search report 25/10/2001
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Lepretre, F

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter. Appl. No.

PCT/EP 01/06145

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 278 284 A (BASF AG) 12 January 1994 (1994-01-12) cited in the application column 4, line 47 - line 58 column 5, line 30 - line 38 column 6, line 8 - line 12; claims; examples ---	1-26
A	US 4 522 743 A (HORN ET. AL.) 11 June 1985 (1985-06-11) column 3, line 3 - line 64; claims; examples -----	1-26

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 01/06145

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5601760	A	11-02-1997	NONE	
GB 1521691	A	16-08-1978	NONE	
EP 986963	A	22-03-2000	DE 19841930 A1 CN 1252238 A EP 0986963 A2 JP 2000103733 A US 6235315 B1	16-03-2000 10-05-2000 22-03-2000 11-04-2000 22-05-2001
EP 278284	A	17-08-1988	DE 3702030 A1 AT 63752 T AU 599196 B2 AU 1070888 A CA 1330270 A1 DE 3862872 D1 EP 0278284 A1 GR 3002493 T3 IL 85084 A JP 2620277 B2 JP 63196242 A	04-08-1988 15-06-1991 12-07-1990 28-07-1988 21-06-1994 27-06-1991 17-08-1988 30-12-1992 21-06-1992 11-06-1997 15-08-1988
US 4522743	A	11-06-1985	DE 3119383 A1 AT 16814 T AU 553623 B2 AU 8372582 A CA 1202809 A1 DE 3267761 D1 DK 216082 A ,B, DK 334188 A ,B, EP 0065193 A2 IL 65707 A JP 1670100 C JP 3035347 B JP 57195161 A	02-12-1982 15-12-1985 24-07-1986 18-11-1982 08-04-1986 16-01-1986 16-11-1982 17-06-1988 24-11-1982 31-03-1985 12-06-1992 27-05-1991 30-11-1982

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dem: Internationale No

PCT/EP 01/06145

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 7 A23L1/30 A23L1/275 A23L1/305 A61K7/48

Selon la classification Internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 A23L

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

WPI Data, PAJ, EPO-Internal, FSTA, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	US 5 601 760 A (ROSENBERG) 11 février 1997 (1997-02-11) revendications; exemple 6	1-3,7,9, 11,12, 14-21,23
X	GB 1 521 691 A (BUSH BOAKE ALLEN LIMITED) 16 août 1978 (1978-08-16) page 2, ligne 15 -page 3, ligne 80; exemple 1	1-3,7,9, 11,12, 14-21, 23-25
A	EP 0 986 963 A (BASF AKTIENGESellschaft) 22 mars 2000 (2000-03-22) alinéa '0023! - alinéa '0032! alinéa '0045! - alinéa '0055!; revendications; exemples -/-	1-26

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- *Z* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

16 octobre 2001

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

25/10/2001

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5618 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Lepretre, F

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Der Internationale No
PCT/EP 01/06145

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	EP 0 278 284 A (BASF AG) 12 janvier 1994 (1994-01-12) cité dans la demande colonne 4, ligne 47 - ligne 58 colonne 5, ligne 30 - ligne 38 colonne 6, ligne 8 - ligne 12; revendications; exemples -----	1-26
A	US 4 522 743 A (HORN ET AL.) 11 juin 1985 (1985-06-11) colonne 3, ligne 3 - ligne 64; revendications; exemples -----	1-26

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Dem Internationale No

PCT/EP 01/06145

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 5601760	A	11-02-1997	AUCUN	
GB 1521691	A	16-08-1978	AUCUN	
EP 986963	A	22-03-2000	DE 19841930 A1 CN 1252238 A EP 0986963 A2 JP 2000103733 A US 6235315 B1	16-03-2000 10-05-2000 22-03-2000 11-04-2000 22-05-2001
EP 278284	A	17-08-1988	DE 3702030 A1 AT 63752 T AU 599196 B2 AU 1070888 A CA 1330270 A1 DE 3862872 D1 EP 0278284 A1 GR 3002493 T3 IL 85084 A JP 2620277 B2 JP 63196242 A	04-08-1988 15-06-1991 12-07-1990 28-07-1988 21-06-1994 27-06-1991 17-08-1988 30-12-1992 21-06-1992 11-06-1997 15-08-1988
US 4522743	A	11-06-1985	DE 3119383 A1 AT 16814 T AU 553623 B2 AU 8372582 A CA 1202809 A1 DE 3267761 D1 DK 216082 A ,B, DK 334188 A ,B, EP 0065193 A2 IL 65707 A JP 1670100 C JP 3035347 B JP 57195161 A	02-12-1982 15-12-1985 24-07-1986 18-11-1982 08-04-1986 16-01-1986 16-11-1982 17-06-1988 24-11-1982 31-03-1985 12-06-1992 27-05-1991 30-11-1982

Table 5 : Increase of plasma lycopene ($\mu\text{mol/L}$) described by different investigators in the literature¹.

INCREASE OF PLASMA LYCOPENE (µmol/L)								
Group				Fresh T.	T. juice	Oleoresin	T. paste	Lactolycopene
	N	Amount mg	Duration Weeks					
Micozzi et al, 92 (17)	5	12	6		no effect			
Rao et al, 98 (7)	20	50	1		0.3±0.06			
Böhm and Bitsch, 99 (6)	8	5	6	No effect	0.10±0.07	0.15±0.07		
Paetau et al, 99 (8)	15	75	4		0.17±0.05	0.24±0.06		
Rao et al, 98 (7)	20	75	1			0.33±0.08		
Rao et al, 98 (7)	20	150	1			0.45±0.08		
Portini et al, 98 (5)	5	16.5	1	0.3±0.1			0.45±0.1	
Rao et al, 98 (7)	20	21	1				0.45±0.08	
Rao, 98 (7)	20	39	1				0.48±0.08	
Present study	125	25	8				0.47±0.07	0.58±0.13

¹ Results are expressed as mean \pm SEM.

Microencapsulation

Christopher A. Finch, PentaFin Associates, Weston Turville, Aylesbury, United Kingdom
Roland Bodmeier, College of Pharmacy, Freie Universität Berlin, Berlin, Germany

Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry

Copyright © 2002 by Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. All rights reserved.

DOI: 10.1002/14356007.a16_575

Article Online Posting Date: June 15, 2000

[PREVIOUS](#) [NEXT](#)

1. Introduction

Microparticles can be classified into microparticles in the literal sense and microcapsules. With microparticles, the active ingredient is dispersed/dissolved in the carrier matrix (matrix system), while with microcapsules, the active substance is surrounded by a membrane (reservoir system). Microparticles range in diameter from ca. 1 to 1000 μm , although at the upper end of this size distribution, the classification of the particles as microparticles becomes open to question. Nanoparticles are particles in the submicron range. Most gaseous, liquid, and solid materials — whether hydrophobic or hydrophilic — can be encapsulated. The wall/carrier material and also the process of microencapsulation are selected according to the physical properties of the core and the intended application. The carrier material generally consists of natural or synthetic polymers or lipids [1-3].

Microencapsulation can modify the color, shape, volume, apparent density, reactivity, durability, pressure sensitivity, heat sensitivity, and photosensitivity of the encapsulated substance. The microcapsule is able to preserve a substance in a finely divided state, and release the substance from the enclosed capsule as required. Encapsulation of a liquid effectively converts the liquid to a fine powder solid form, whilst preserving the reactivity of the interior phase. Microencapsulation therefore improves the “ease of handling” of the liquid reactants, and allows chemical reaction to commence when the microcapsule is ruptured. The density of a substance can be increased by encapsulation, and can be decreased by including air in the capsule. A dense solid can thus be converted by encapsulation into a product which will float on water.

Microparticles have many useful functions, and have been employed in many different areas, frequently connected with applications in which the contents of the microcapsule are released under controlled conditions into the surrounding environment. Sometimes, however, a core material to be enclosed is microencapsulated and then used directly in the powdered form [4-22].

The storage life of a volatile compound can be increased markedly by microencapsulation. Microcapsules can protect a core substance from the effects of UV rays, moisture, and oxygen. Chemical reaction between two active species can be prevented by physical separation by microencapsulation. Finely divided powders can be microencapsulated to reduce agglomeration problems.

The techniques and practice of microencapsulation cover several scientific

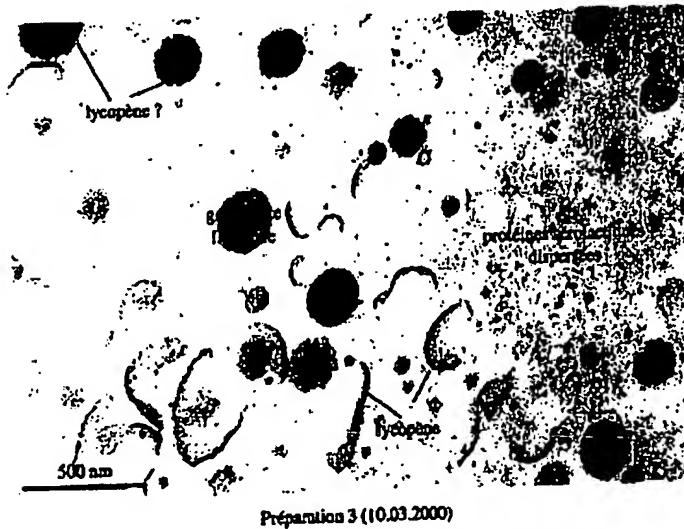
Annexe 1

1A : Préparation de 33 mg d'oléorésine dans 28 ml d'acétone + 20 ml d'une solution aqueuse de 66.7 mg de protéines sérolactiques. L'acétone est évaporée jusqu'à un volume final de 4 ml.

Mesure par microscopie électronique à transmission: coloration négative et coupes ultra-fines.

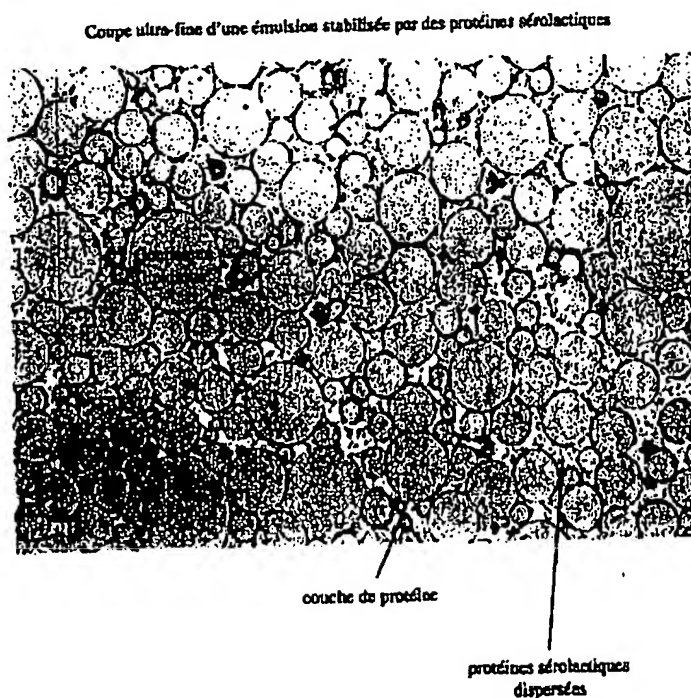
Résultats : les coupes ultra-fines permettent de confirmer que:

- les gouttelettes lipidiques sont d'une taille inférieure à 50 nm
- des microfilaments de lycopène sont présents en suspension dans la phase aqueuse et en étroit contact avec les gouttelettes lipidiques.
- il n'y a pas de couverture protéique des gouttelettes lipidiques contrairement à l'annexe 1A dans laquelle l'émulsion stabilisée par des protéines sérolactiques présente une couverture protéique)

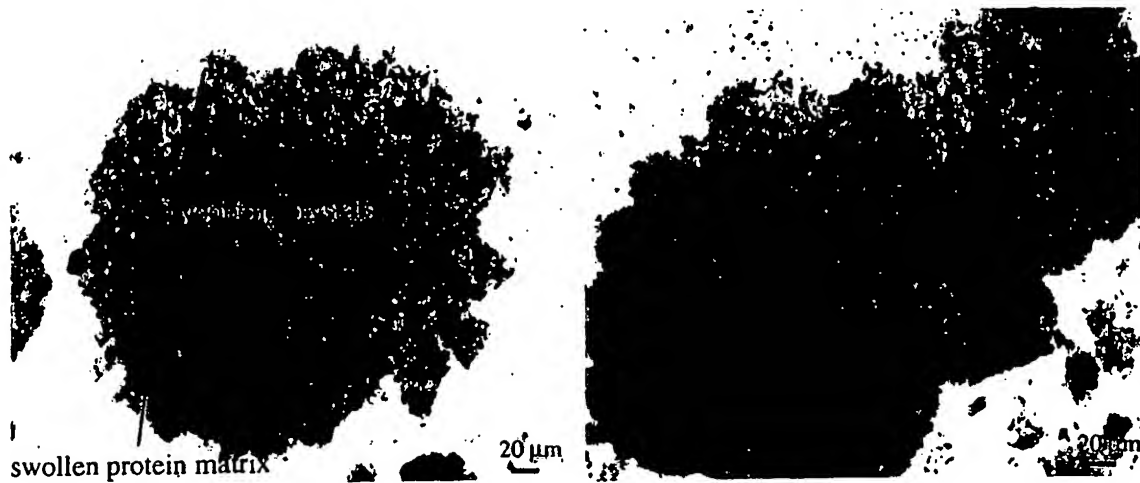


1B

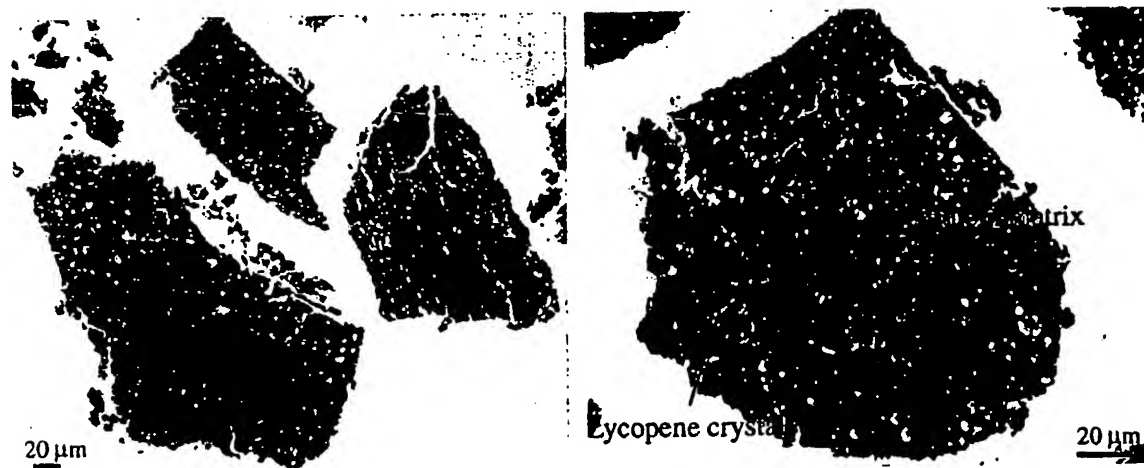
Emulsion stabilisée par des protéines sérolactiques



Bright Field Light Microscopy



Powder mixed with 20% glycerol in distilled water



Toluidine blue stained semi-thin sections of cryofixed and embedded powder